10. ottobre

Cambio di paradigma: riutilizzare la neuroplasticità per sconfiggere il cancro

In natura nulla si crea,
nulla si distrugge,
tutto si trasforma.
Antoine-Laurent de Lavoisier

Caro amico di BAEDEKER

Vorrei condividere con Te questo report che ritengo fondamentale per definire il ruolo delle terminazioni nervose nello sviluppo di una neoplasia. Questo lavoro rivela come il cancro danneggi e riprogrammi i nervi periferici per favorire l'elusione del sistema immunitario e come, intervenendo su questo processo, si possano ripristinare le risposte all'immunoterapia. E' quanto ipotizza **Amit Turning** del *Department of Head and Neck Surgery, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston* in

Amit M.

Turning the tables:
Repurposing neuroplasticity to defeat cancer.

Sci Transl Med. 2026 Oct 7;18(870):eaei6916.

Com'è possibile che il cancro persista quando il tumore è completamente e oggettivamente scomparso? Agli inizi della mia carriera come chirurgo oncologo specializzato in testa e collo, ho curato una paziente il cui referto istologico era impeccabile: resezione completa, margini negativi e nessuna malattia residua. Eppure, il suo intorpidimento facciale peggiorava costantemente. Ogni visita di controllo accentuava la discrepanza tra ciò che il microscopio ci diceva e ciò che i suoi nervi comunicavano al suo corpo. Quel divario tra la "guarigione" patologica e il declino neurologico non mi dava tregua.

Nel 2012, spinto da questo paradosso, ho iniziato a indagare su cosa il cancro stesse facendo ai nervi periferici, rendendo insufficiente la sola eliminazione della neoplasia. La visione prevalente considerava i nervi come semplici condotti passivi per la diffusione del cancro, autostrade

anatomiche per l'invasione, niente di più. Il mio lavoro avrebbe poi ribaltato questo paradigma. I nervi sono organi immunoregolatori attivi che possono essere danneggiati e riprogrammati dalle cellule tumorali per eludere il sistema immunitario. Ancora più importante, ai fini del trattamento del cancro, questa trasformazione è reversibile. Tuttavia, all'epoca, non esisteva un campo di studi dedicato a queste interazioni. Seguendo questa domanda dalla clinica al laboratorio, ciò che era iniziato come un insieme di osservazioni isolate si è trasformato in una disciplina completamente nuova, la neuroscienza del cancro, dimostrando che ***il sistema nervoso periferico è un regolatore dinamico e bersagliabile della progressione tumorale, dell'evasione immunitaria e della resistenza alle terapie.***

IL PARADOSSO E IL FONDAMENTO

L'invasione perineurale (PNI) che interessa dal 35 all'85% dei tumori della testa e del collo, è associata a una peggiore sopravvivenza a 5 anni. I pazienti con PNI completamente resecata e margini negativi hanno comunque avuto esiti peggiori, hanno richiesto un'intensificazione del trattamento e hanno subito tassi di recidiva più elevati.
Liu N et al. EGFR activation sensitizes trigeminal NMDA receptors to promote pain and morphine analgesic tolerance in oral cancer. Sci Signal. 2026 Jan 27;19(922):eadt3026
Nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico, un tumore neuroinvasivo fortemente infiltrato dai nervi, questo schema era ancora più evidente. Anche con margini chirurgici liberi da cellule tumorali, il precedente contatto con i nervi prediceva una progressione aggressiva. Qualcosa nell'interazione tumore-nervo persisteva oltre la presenza fisica delle cellule tumorali, ed ero determinato a scoprire di cosa si trattasse.

Il mio lavoro di tesi ha rivelato un indizio cruciale: i macrofagi derivati dal midollo osseo si spostano verso i nervi invasi e guidano la PNI attraverso la segnalazione GDNF-RET
Amit M et alUpregulation of RET induces perineurial invasion of pancreatic adenocarcinoma. Oncogene. 2017 Jun 8;36(23):3232-3239.

Utilizzando modelli di topi transgenici, abbiamo dimostrato che questi macrofagi che promuovono il tumore sono essenziali per la diffusione neurale del cancro. Il blocco del reclutamento dei macrofagi attraverso l'inibizione di CSF-1R ha ridotto significativamente l'invasione, stabilendo che l'interazione tra nervi e cellule tumorali richiede la partecipazione attiva delle cellule immunitarie. Tuttavia, le implicazioni complete, in particolare per quanto riguarda la resistenza all'immunoterapia, sono emerse solo anni dopo.

La nostra pubblicazione del 2025 *su Nature* ha fornito la svolta meccanicistica che ha unificato un decennio di ricerche
Baruch EN et al. Cancer-induced nerve injury promotes resistance to anti-PD-1 therapy. Nature. 2025 Oct;646(8084):462-473.

il cancro danneggia fisicamente le guaine mieliniche dei nervi, un fenomeno che abbiamo scoperto attraverso la microscopia elettronica ultrastrutturale e gli studi di conduzione elettrica. Questo era l'anello mancante. Ciò spiegava perché la PNI prediceva scarsi risultati per i pazienti nonostante la resezione completa. I neuroni danneggiati avviano autonomamente un'infiammazione mediata da IL-6 e interferone per promuovere la guarigione. Il cancro ha trovato un modo per sfruttare questa risposta adattativa. Man mano che i tumori crescono e il danno nervoso diventa cronico, l'infiammazione recluta macrofagi M2 immunosoppressori nelle nicchie perineurali ed esaurisce le

cellule T. Questa progressione tratta essenzialmente il cancro come una "ferita che non guarisce". Proprio come le ferite croniche non riescono a risolversi a causa dell'infiammazione persistente, i nervi danneggiati dal cancro perpetuano segnali infiammatori che i tumori possono quindi assumere per eludere il sistema immunitario.

In studi clinici prospettici che hanno coinvolto 56 pazienti con melanoma e cancro gastrico refrattari alla proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1), abbiamo scoperto che i non responder presentavano una frequenza di PNI del 50% rispetto al 15% nei responder correlata al danno nervoso indotto dal cancro (CINI).

In particolare, il targeting del percorso di danno nervoso sottostante attraverso il blocco dell'IL-6, la denervazione o la modulazione dell'ATF3 ha ripristinato l'efficacia dell'anti-PD-1, migliorando i tassi di risposta del 200% nei modelli preclinici e aumentando le cellule T CD8 + secernenti interferone-γ del 40%. Questi risultati sono stati convalidati in tre coorti indipendenti comprendenti pazienti con melanoma, carcinoma squamocellulare cutaneo o cancro gastrico, stabilendo le interazioni cancro-nervo come un meccanismo reversibile di resistenza all'immunoterapia.

LA SVOLTA: LA RIPROGRAMMAZIONE NEURALE E LE SUE CONSEGUENZE

Questi risultati si basano sulla nostra scoperta del 2020 secondo cui il cancro riprogramma fondamentalmente i nervi. Ho dimostrato che i tumori con deficit di p53 riprogrammano i neuroni sensoriali adiacenti attraverso i microRNA esosomiali, miR-21 e miR-324, trasformandoli in cellule protumorali adrenergiche che secernono norepinefrina
Amit M et al. Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. Nature. 2020 Feb;578(7795):449-454.

Questi neuroni riprogrammati risiedono nei gangli delle radici dorsali, lontano dal tumore. Anche quando la neoplasia viene completamente resecata con margini negativi, questi neuroni riprogrammati persistono, continuando la segnalazione protumorale.

Il blocco farmacologico β ha soppresso la crescita del tumore del 60% nei modelli preclinici
Amit M et al. Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. Nature. 2020 Feb;578(7795):449-454.

Questa scoperta ha spiegato misteri clinici di lunga data: perché la PNI completamente resecata predice la recidiva, perché alcune immunoterapie falliscono nonostante la risposta del tumore e perché i pazienti necessitano di un'escalation del trattamento. Anche con margini negativi, i neuroni riprogrammati nei gangli delle radici dorsali distanti continuano a secernere segnali protumorali. Il nostro lavoro del 2024 ha esteso questo, dimostrando che l'arricchimento indotto dal trattamento di nervi adrenergici e CGRP+ influenza profondamente gli esiti funzionali, come la capacità di deglutizione, nei sopravvissuti), rivelando che i cambiamenti neuronali influenzano sia la progressione del tumore che le tossicità correlate al trattamento.
Islam S et al Neural landscape is associated with functional outcomes in irradiated patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. Sci Transl Med. 2024 Jul 31;16(758):eabq5585. doi: 10.1126/scitranslmed.abq5585. Epub 2024 Jul 31. Erratum in: Sci Transl Med. 2024 Nov 27;16(775):eadu4652.

DALLA SCOPERTA ALLA TRADUZIONE

La questione relativa alla traslazione clinica è quindi diventata la seguente: come possiamo colpire terapeuticamente le interazioni tumore-nervo riducendo al minimo gli effetti sistemici? Interrompere la funzione neurale a livello sistemico comporta il rischio di una tossicità considerevole, dato il ruolo regolatorio pervasivo dei nervi.
Invertire la resistenza all'immunoterapia
Il nostro obiettivo primario è quello di colpire CINI, che è alla base della resistenza all'anti-PD-1, e sono possibili diversi percorsi di segnalazione. Un bersaglio è il blocco della via IL-6/interferone. La segnalazione di IL-6, derivante dalla neuroinfiammazione cronica nelle nicchie perineurali, sopprime la funzione delle cellule T CD8 + . Gli anticorpi anti-IL-6R combinati con anti-PD-1 hanno ridotto la vitalità tumorale del 53% nei tumori con danno da demielinizzazione, con validazione in campioni di pazienti. Un'altra potenziale via di trattamento è rappresentata dalle strategie di denervazione.

La denervazione chirurgica o farmacologica rimuove la fonte dell'infiammazione guidata da CINI, trasformando la nicchia perineurale da immunosoppressiva a permissiva. Questo approccio è particolarmente fattibile nei tumori della testa e del collo anatomicamente accessibili. Infine, la modulazione di ATF3 è un potenziale bersaglio. ATF3, un gene coinvolto nella risposta al danno neuronale, media la segnalazione intraneuronale nei neuroni danneggiati. L'eliminazione di Atf3 nei nocicettori ha ridotto il volume del tumore del melanoma, aumentato le cellule T CD8+ interferone-γ + intratumorali e spostato i macrofagi verso il fenotipo antitumorale M1

Prevenire il cancro attraverso l'intervento precoce

Il nostro studio di fase 2 sul nivolumab intralesionale in pazienti con lesioni premaligne del cavo orale, prima che si verifichino invasione e PNI (NCT06561087 e NCT05327270), rappresenta una svolta rivoluzionaria, spingendo l'immunoterapia verso la prevenzione del cancro. Dato che il nostro lavoro del 2025 ha dimostrato che la CINI contribuisce alla resistenza all'anti-PD-1, comprendere questa interazione prima della trasformazione maligna dovrebbe rivelare se un intervento precoce prevenga sia l'evasione immunitaria che la conquista neuronale.

Riportare indietro il sistema nervoso

La frontiera più recente affronta una questione emersa dall'osservazione clinica: se i tumori prendono il controllo del sistema nervoso attraverso la plasticità patologica, possiamo sfruttare la neuroplasticità terapeutica per invertire questo processo? In altre parole, possiamo rivolgere la strategia del cancro contro di esso?

La neuroplasticità, ovvero la capacità dei neuroni di riorganizzare struttura, funzione e connessioni, è fondamentale per l'apprendimento, la memoria e il recupero. La riprogrammazione neurale associata al cancro rappresenta una plasticità patologica, in cui i segnali esosomiali del tumore inducono cambiamenti disadattivi persistenti che abbiamo scoperto nel nostro lavoro del 2020 Tuttavia, se i meccanismi di plasticità possono essere utilizzati dal cancro, potrebbero essere sfruttati terapeuticamente per ripristinare i neuroni a stati omeostatici.
Amit M et alLoss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. Nature. 2020 Feb;578(7795):449-454.

Negli studi clinici, stiamo attualmente indagando strategie neuroplastogeniche, interventi che promuovono la resilienza neuronale, la riorganizzazione sinaptica e il recupero funzionale nei pazienti affetti da cancro. Questi agenti, in particolare le triptamine, note anche come psichedelici, sfruttano la plasticità del sistema nervoso per aiutare i pazienti ad affrontare sia l'impatto psicologico **(NCT06200155 e NCT06801041)** sia la neurotossicità dei trattamenti **(NCT07227909)**. I composti che potenziano la neuroplasticità attraverso le vie serotoninergiche dimostrano la capacità di promuovere la sopravvivenza neuronale, la biogenesi mitocondriale e il rimodellamento sinaptico. L'applicazione di questi principi rappresenta una direzione concettualmente innovativa: anziché bloccare semplicemente i segnali neurali protumorali potenziare la resilienza neurologica riprogrammando potenzialmente i nervi associati al cancro verso funzioni omeostatiche.

Yaniv D et alTargeting the peripheral neural-tumour microenvironment for cancer therapy. Nat Rev Drug Discov. 2024 Oct;23(10):780-796.

Ciò risponde a un'urgente esigenza clinica. I pazienti affetti da cancro sperimentano un profondo disagio psicologico, neuropatia correlata al trattamento e deficit cognitivi, fardelli che persistono a lungo dopo il successo del trattamento del tumore. Sfruttando l'intrinseca capacità di riorganizzazione del sistema nervoso, gli interventi potrebbero migliorare la qualità della vita e ripristinare il microambiente tumorale a uno stato meno permissivo per la progressione del cancro.

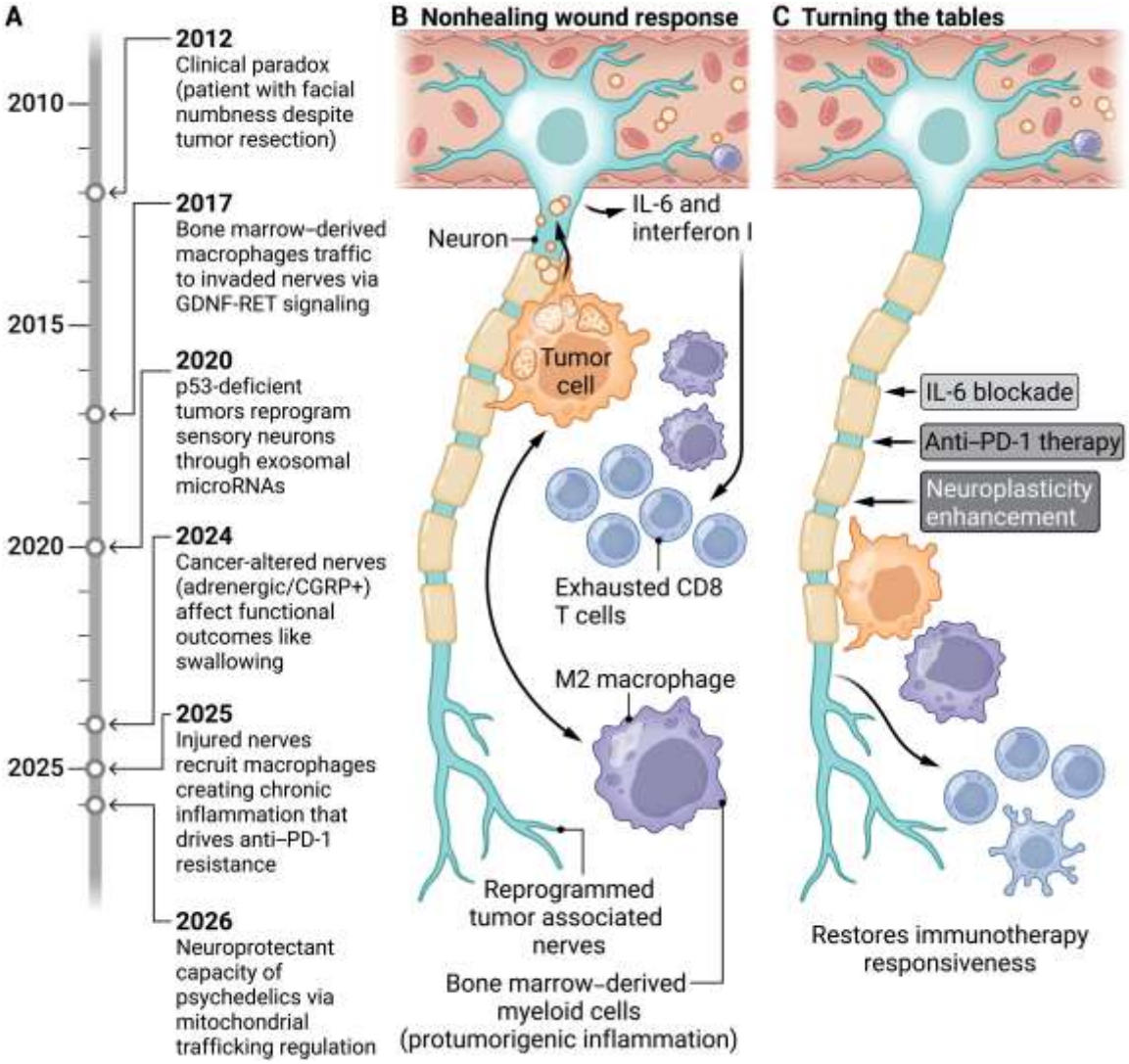
CONCLUSIONI

Ciò che è iniziato con i sintomi inspiegabili di un singolo paziente ha trasformato i paradigmi del trattamento del cancro. Ho dimostrato che i nervi periferici sono organi immunoregolatori attivi, non semplici condotti passivi, e che il danno nervoso indotto dal cancro determina la resistenza all'anti-PD-1 in diversi tipi di tumore. Queste scoperte hanno fornito le basi per numerosi studi clinici in corso che testano il blocco dell'IL-6, le strategie di denervazione e la modulazione dell'ATF3 per ripristinare le risposte all'immunoterapia nei pazienti i cui tumori non hanno risposto ai trattamenti standard.

Al di là delle singole scoperte, questo lavoro ha contribuito a consolidare le neuroscienze oncologiche come disciplina a sé stante. Ho fondato il Simposio Internazionale di Neuroscienze Oncologiche, finanziato dal NIH e con cadenza biennale, che attrae oltre 1200 partecipanti provenienti da più di 40 paesi; ho co-fondato il corso del Cold Spring Harbor Laboratory, che forma la prossima generazione di ricercatori in approcci interdisciplinari; e ho curato, insieme ad altri, il primo manuale del settore.
Questi sforzi, volti a creare un ecosistema, hanno reso possibili scoperte da parte di altri ricercatori in tutto il mondo, legittimando quello che un tempo era un concetto marginalizzato. Questo campo in crescita continua a colmare quel divario tra la guarigione patologica e il declino neurologico che non mi ha permesso di andare avanti tanti anni fa, concentrandosi sul trattamento dei pazienti in modo da migliorare non solo i risultati clinici, ma anche la qualità della vita durante tutto il percorso di cura del cancro.

Dal paradosso clinico alla soluzione terapeutica: un percorso che svela come l'interazione tumore-nervo-macrofago determini la resistenza all'immunoterapia

attraverso una risposta di guarigione delle ferite non cicatrizzante e come strategie terapeutiche multiformi possano ripristinare l'immunità antitumorale.



(**A**) La cronologia traccia il percorso da un'osservazione al letto del paziente a un circuito molecolare definito con bersagli terapeutici concreti nel campo delle neuroscienze oncologiche.

(**B**) La risposta di guarigione della ferita non cicatrizzante è mostrata attraverso il meccanismo patologico a più fasi mediante il quale i tumori creano una nicchia immunosoppressiva attraverso un'interazione coordinata tumore-nervo-immunità. Le cellule tumorali invadono attivamente i nervi sensoriali periferici, causando danni neuronali. Questo danno fisico innesca una risposta autonoma all'interno dei neuroni, dando inizio a uno stato di ferita non cicatrizzante in cui i neuroni danneggiati rilasciano interferone di tipo I e IL-6, segnali destinati a promuovere la guarigione e la rigenerazione nervosa che diventano patologici man mano che i tumori si espandono e il carico di danno aumenta. Parallelamente, i tumori con deficit di p53 riprogrammano i nervi sensoriali associati al tumore attraverso il trasferimento di microRNA esosomiale in vescicole extracellulari derivate dal tumore (perline arancioni). L'infiammazione cronica indotta da IL-6 e interferone, combinata con l'immunosoppressione mediata da neo-

adrenergici e CGRP da parte di questi nervi riprogrammati, converge sul compartimento immunitario adattativo, inducendo l'esaurimento delle cellule T CD8, che diventano progressivamente esaurite e refrattarie alla terapia anti-PD-1 nonostante un'adeguata disponibilità di antigeni tumorali. I macrofagi derivati dal midollo osseo infiltrano l'interfaccia tumore-nervo seguendo gradienti chemiotattici e si polarizzano verso fenotipi M2 protumorali attraverso un feedback positivo bidirezionale e autosostenuto, in cui i macrofagi reclutati amplificano e perpetuano la segnalazione di IL-6 e interferone che a sua volta recluta e polarizza ulteriori cellule mieloidi. Infine, vengono mostrati i nodi critici della riprogrammazione nervosa e neuroimmunitaria associata al tumore: nervi associati al tumore riprogrammati caratterizzati da transdifferenziazione guidata dalla perdita di p53 verso fenotipi adrenergici e le loro funzioni immunosoppressive e cellule mieloidi derivate dal midollo osseo (infiammazione protumorale) caratterizzate dal reclutamento di macrofagi e dalla produzione di citochine infiammatorie. (**C**Intervento terapeutico multinodale. Vengono illustrate le opportunità di intervento terapeutico multinodale che inverte questa traiettoria patologica, con ciascuna strategia mostrata a destra. Il blocco dell'IL-6 interrompe direttamente la segnalazione infiammatoria cronica delle citochine avviata dai neuroni danneggiati, riducendo il reclutamento dei macrofagi e orientando la polarizzazione mieloide verso fenotipi meno immunosoppressivi. La terapia anti-PD-1 diventa efficace perché l'ambiente infiammatorio immunosoppressivo è stato sostanzialmente ridotto, consentendo alle cellule T esauste di recuperare la funzione effettore e proliferare. Il potenziamento della neuroplasticità promuove il recupero strutturale e funzionale dei neuroni sensoriali danneggiati, riducendo la loro produzione infiammatoria associata al danno e bloccando la loro segnalazione immunosoppressiva; i nodi a monte dello stesso pathway – denervazione, blocco dell'ATF3 nei neuroni danneggiati e inibizione dell'IFNAR1 – sono bersagliabili in parallelo. La conseguenza di questo approccio multiforme è una trasformazione del microambiente: i linfociti T vengono riattivati e la loro funzionalità ripristinata con una morfologia dendritica migliorata, l'infiltrazione di macrofagi associati al tumore diminuisce con una ridotta polarizzazione M2, il danno nervoso si inverte e la segnalazione neo-adrenergica/CGRP viene soppressa. Interrompere la causa principale della resistenza all'immunoterapia, ovvero il danno nervoso indotto dal cancro e la conseguente infiammazione cronica, anziché limitarsi a colpire l'esaurimento dei linfociti T, può ripristinare in modo completo un'immunità antitumorale efficace e migliorare gli esiti clinici nei pazienti precedentemente non responsivi alla monoterapia anti-PD-